

⑯日本国特許庁 (JP)

⑯特許出願公開

⑯公開特許公報 (A) 平4-198137

⑯Int.Cl.⁵

A 61 K 47/02
31/40
47/02
C 01 D 7/38

識別記号

ADZ

庁内整理番号

G 7624-4C
7475-4C
Z 7624-4C
7508-4G

⑯公開 平成4年(1992)7月17日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全3頁)

⑯発明の名称 無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法

⑯特 願 平2-332014

⑯出 願 平2(1990)11月28日

⑯発明者 野口 哲男 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内

⑯発明者 五十部 穂 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内

⑯出願人 住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

明細書

1. 発明の名称

無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法

2. 特許請求の範囲

(1) 除菌滤過した炭酸ナトリウム水溶液を噴霧乾燥することを特徴とする無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法。

(2) 医薬品と共に製剤中に使用するための請求項(1)記載の無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法。

(3) 医薬品がメロペネムであることからなる請求項(2)記載の無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は無菌製剤に用いられる無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法に関するものである。

【従来技術・発明が解決しようとする課題】

無菌乾燥炭酸ナトリウムは種々の抗生物質注射剤の溶解補助剤或はpH調整剤として使用されている。従来、無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法としては溶液から結晶化し、加熱して得る方法(晶析

法)、あるいは炭酸水素ナトリウムを高温で分解させる方法が知られている。しかし、晶析法による乾燥炭酸ナトリウムの製造に於いては、水中での溶解度の温度依存性を利用する方法では収率が低く、有機溶媒を添加して沈殿させる方法では有機溶媒が残留しやすい。また炭酸水素ナトリウムを沈殿させ、これを高温で分解させる方法では化学反応を利用するため反応終点の決定が難しいといった問題がある。

【課題を解決するための手段】

上記の問題を解決するために本発明者らは試験した結果、噴霧乾燥法により無菌乾燥炭酸ナトリウムが容易にかつ連続的に得られることを見い出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は除菌滤過した炭酸ナトリウム水溶液を噴霧乾燥することを特徴とする無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法に関するものである。

ここで無菌とは日本薬局方記載の無菌試験法に適合することを意味し、乾燥炭酸ナトリウムは日本薬局方「乾燥炭酸ナトリウム」の規格に適合す

るものをいう。

次に、無菌乾燥炭酸ナトリウムの製造方法について詳細に述べる。

炭酸ナトリウム或は乾燥炭酸ナトリウムは水、好ましくは注射用水に溶解される。この溶解液に存在する異物粒子は一般に滤過工程により除去される。滤過に用いる滤材としては孔径0.2ミクロン以下のフィルターが望ましい。滤過された溶解液は常法により滅菌されたスプレードライヤー中に噴霧され、熱風により乾燥される。乾燥室入口温度は100°C～300°C、好ましくは200°C～260°Cである。また、噴霧される炭酸ナトリウム水溶液の濃度は1～30%（重量/重量）、送液速度は1g/分～1000g/分の範囲で行なう。噴霧乾燥により得られた無菌乾燥炭酸ナトリウムは、公知の方法、例えばサイクロン等により滅菌された容器に捕集される。

また、本発明方法によれば、噴霧乾燥条件を調節することにより、粒子径2～1000ミクロンの無菌乾燥炭酸ナトリウムを得ることができる。

R. 5 S. 6 S. 8 R. 2' S. 4' S) - 3 -
[4-(2-ジメチルアミノカルボニルビロリジニルオキ] - 4 - メチル - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 7 - オン - 2 - カルボン酸。その製造方法は特開昭64-79180号公報に記載されている。)と混合した場合に良好な混合性を示す（実験例1）。

（実験例）

以下に実験例及び実施例を挙げて本発明を具体的に示すが、これに限定されるものでないことは勿論である。

実験例1

実験例1で得られた無菌乾燥炭酸ナトリウム1kgと無菌のメロペネム5kg力を滅菌した容器に入れ、常法により30分混合した。この混合物から0.7gずつランダムに10点サンプリングし、メロペネムの含量を測定した時の変動係数は0.8%であった。

すなわち、送液速度を大きくする、或いは、炭酸ナトリウム水溶液の濃度を高くすることによって粒子径の大きな無菌乾燥炭酸ナトリウムが得られる。粒子径の小さな無菌乾燥炭酸ナトリウムを得るためにには反対に送液速度を小さくする、或いは炭酸ナトリウム水溶液の濃度を低くすればよい。

噴霧装置としては二流体ノズルを用いる場合には、噴霧空気圧を調節することで、噴霧により生成する液滴径を調節して粒子径を変えることができる。すなわち、噴霧空気圧を大きくすれば液滴径が小さくなり、粒子径を小さくすれば逆の結果が得られる。

噴霧装置としては加圧ノズルを用いる場合には、二流体ノズルを用いた場合と比較して、粒子径の大きな無菌乾燥炭酸ナトリウムが得られる。

（発明の効果）

本発明により高収率で、有機溶媒を含まない簡便な無菌乾燥炭酸ナトリウムの製法が提供される。

本発明に記載の方法により得られる無菌乾燥炭酸ナトリウムは、医薬品、特にメロペネム { (4

実施例1

無水炭酸ナトリウム18kgを注射用蒸留水72kgに溶解し、常法により除菌フィルターにより滤過して滅菌した容器に貯えた。この溶液を内部を無菌に保ったスプレードライヤーにて噴霧乾燥し、滅菌した容器内に捕集して無菌乾燥炭酸ナトリウム16kgを得た。

スプレードライヤー運転条件：二流体ノズル型、噴霧空気圧1.5kg/cm²、乾燥室熱風入口温度250°C、排風温度140°C、送液速度50g/分。

得られた無菌乾燥炭酸ナトリウムは日本薬局方記載の乾燥炭酸ナトリウムの規格試験に適合し、その粒子径は5～30ミクロンであった。

実施例2

下記条件以外は実施例1と同じ方法を用い、無菌乾燥炭酸ナトリウム15kgを得た。

スプレードライヤー運転条件：二流体ノズル型、噴霧空気圧2.5kg/cm²、乾燥室熱風入口温度240°C、排風温度130°C、送液速度51g/分。

得られた無菌乾燥炭酸ナトリウムは日本薬局方記載の乾燥炭酸ナトリウムの規格試験に適合し、その粒子径は5～20ミクロンであった。

なお、噴霧装置としては加圧ノズルを用い、噴霧空気圧25～30kg/cm²で行なった場合は、粒子径20～50ミクロンの無菌乾燥炭酸ナトリウムが得られる。

実施例3

実施例1で得られた無菌乾燥炭酸ナトリウム3.1kgと無菌のメロベネム1.5kg力を減菌した容器に入れ、常法により混合した。この混合物を減菌したガラスバイアル内に0.7gずつ無菌的に充填し、減菌したゴム栓にて密封した後巻締めを行って用時溶解型の注射剤を得た。

特許出願人 住友製薬株式会社

